

DNA 나노기계의 제작과 응용

Fabrication and Application of DNA Nanomachine

정철희 | Cheulhee Jung

Department of Molecular Biosciences, College of Natural Sciences, The University of Texas at Austin,
2506 Speedway, Austin, Texas 78712, USA
E-mail: damo363@gmail.com

1. 서론

생명체의 가장 기본적인 물질로 알려져 있는, DNA와 RNA는 현재 유전적인 정보로서 다양하게 연구가 되고 있을 뿐만 아니라, Watson과 Crick에 의해서 A, G, C, T의 염기 서열이 밝혀지고 상호간의 반응과 구조가 분명하게 알려지면서, 고분자의 한 물질로서도 활발하게 연구가 진행이 되고 있다. 특히, DNA는 RNA 보다 안정하기 때문에 연구자들이 다양한 분야로 접근해 오고 있다.¹

2000년도에, 동적인 DNA 나노기계의 가능성을 Yurke 박사가 간단한 tweezer 형태를 제안함으로써 성공적으로 보여 주었고,² 2006년도에는, Rothemund 박사가 DNA를 이용하여 다양한 origami 구조를 만들면서 생체물질을 이용한 bottom-up 방식의 self-assembly 분야에 새로운 획을 그었다.³ 이렇듯, DNA의 self-assembly 및 동적 특성을 이용한 시스템을 보여줌으로써, DNA가 유전적인 정보뿐만 아니라, 물질 및 기계로의 응용이 가능하다는 것을 알렸다.

현재 많은 연구자들이, DNA의 self-assembly 특성을 이용하여 초기에 보여준 구조보다, 더 다양한 구조를 만들고 있으며,⁴⁻⁷ DNA의 동적인 특성을 통하여, *in vitro* 및 *in vivo*에서 작동하는 보다 복잡하고 다기능적인 DNA 나노기계를 구현하려고 하고 있다. 동시에, 이 두 분야를 접목하여, self-assembly로 만들어진 구조의 동적 변화⁸⁻¹⁰ 및 동적 특성을 통한 self-assembly^{11,12} 등에 대한 연구도 활발히 진행이 되고 있다.

본 특집에서는, 이러한 DNA 나노기계의 제작과 그 응용에 대해서 소개하고 향후 연구 방향에 대해서 논의하고자 한다.

2. 본론

2.1 DNA의 특성

DNA는 아데닌(A), 사이토신(C), 구아닌(G), 티민(T)의 4개의 염기로 구성되어 있으며, A는 T와 2중 수소결합, C는 G와 3중 수소결합을 통해서, 상호 결합을 한다(그림 1a).¹³ 이러한 특성을 이용해서, 다양한 염기서열의 조합을 만들 수 있고(programmability), 만들어진 DNA들은 서로 특이성을 가지도록 디자인이 가능하다(specificity).

DNA 가닥의 상보적인 결합은, 끊어지지 않는 공유 결합이 아닌, 주변 환경에 따라서 조절이 되는 수소결합에 의해서 이뤄진다. 이러한 두 가닥의 상보적인 DNA 가 결합하는 것을 혼성화(hybridization)라고 부르며, 열역학적으로 연구가 많이 진행되어 오고 있다.¹⁴

Author



정철희

2005 고려대학교 화공생명공학과 (학사)
2007 한국과학기술원 생명화학공학과 (석사)
2011 한국과학기술원 생명화학공학과 (박사)
2011 한국과학기술원 생명화학공학과 (Post-Doc.)
2011-현재 University of Texas at Austin (Post-Doc.)

이러한 혼성화를 기반으로해서, 공간적, 시간적 변화를 조절하여, 다양한 DNA 구조나 동적인 DNA 나노기계들이 개발되어 왔다. 이러한 분야를 DNA nanotechnology라고 부른다.^{15,16} 여기서는 DNA 나노기계를 중점적으로 다루려고 한다. 혼성화는 외부 환경(pH, 온도, salt, 빛(빛에 반응하는 물질을 이용)) 등에 영향을 받으며, 이 영향은 혼성화의 정도 차이를 야기 시킨다.^{14,17,18} 이러한 외부 환경에 의한 혼성화 조절뿐만 아니라, 염기 서열의 특이적인 반응에 의해서 혼성화를 조절하는 DNA strand displacement 원리가 현재 DNA 나노기계에서는 주로 사용되고 있다.¹⁹⁻²¹

DNA strand displacement는 주로toehold-mediated strand displacement라고 불리우며, 합리적으로 프로그램이 가능한 원리이다.^{22,23} 기본 원리는 그림 1b에서 보여진다. 이중가닥을 형성하는 DNA duplex는 output 가닥과 substrate 가닥으로 나뉘어지고, substrate 가닥은 toehold 라고 불리는 짧은 단일 가닥으로 연장이 되어 있다. Input 가닥은 toehold 부분에 결합을 하면서, 순차적으로 branch migration 이 일어나서, 결과적으로 output 가닥을 밀어내게 된다. 이 단순한 메커니즘이 대부분의 DNA 나노기계가 작동하는 중요한 원리이다.

또한, 이러한 개념을 기초로 하여, 다양한 DNA의 특성과 결합한 새로운 시스템들이 고안되어 왔다. 특히, DNA와 반응하는 효소를 이용하거나(절단 효소, 연결 효소, 합성 효소 등등), 단백질이나 저분자 물질을 특이적으로 결합하는 압타머(aptamer) 및 효소 역할을 하는 DNAzyme의 특징을 이용하여, 새롭고 효율적인 DNA 나노기계들을 개발해 오고 있다.^{24,25}

2.2 다양한 DNA 나노기계

2.2.1 DNA Tweezer & Switcher

Yurke 박사는 toehold-mediated strand displacement를 이용한 DNA 나노기계 분야의 선구자적 역할을 하였다.

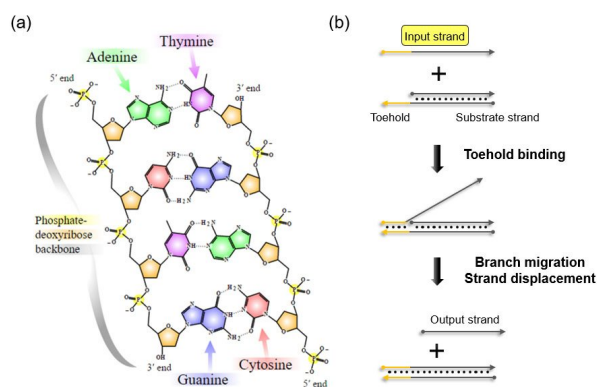


그림 1. (a) DNA의 화학적 구조와 상호 결합, (b) Toehold-mediated strand displacement의 원리.

그림 2a에서 보듯이, Yurke 박사는 DNA tweezer를 만들었다. 두 개의 이중 DNA가 toehold DNA가 있는 단일 DNA (set strand)에 의해서 연결이 되어있는 경우를 닫혀져 있는 상태의 DNA 구조라고 했을 때, 연결해 주고 있는 단일 DNA에 상보적으로 결합하는 DNA(unset strand)를 넣어 주게 되면, toehold-mediated strand displacement에 의해서 새로운 이중 DNA를 형성하면서 두 개의 이중 DNA가 서로 떨어지게 된다. 이 상태를 열린 상태로 표현을 한다. 이 상태에서 다시 한번 두 개의 이중 DNA를 연결해 주는 단일 DNA를 넣어주게 되면, 원래의 상태인 닫힌 상태로 돌아가게 된다. 따라서, 여러 번의 DNA strand displacement를 통하여, 분자 규모에서의 구조적인 변화를 조절할 수 있는 것을 보여주었다.

DNA tweezer의 개발 이후, 많은 연구자들은 같은 원리를 이용하여, 다양한 DNA 구조 변화를 야기시키는 시스템을 만들었다. 그림 2b와 2c에서 보여지듯이, DNA tile에 적용을 하기도 했으며, 두 개의 상태 변화를 넘어서, 세 개의 상태 변화(three-state switch)까지 구현을 하였다.^{26,27}

또한, 다양한 물질의 자가 조립을 조절하는데에도 사용이 되었다. 금 나노 입자의 가역적인 침전 조절과 하이드로겔의 강도 조절에 DNA strand displacement 원리가 사용이 되었다(그림 3a, b).²⁸⁻³¹

서로 다른 상태로 넘어가기 위해서, 매번 새로운 연료 (fuel or substrate)를 넣어줘야 하는 시스템에서, 최근에는, 존재하는 연료를 다 소진할 때까지, 자율적으로(autonomous) 서로 다른 상태를 반복적으로 왔다 갔다 하는 시스템들도 개발이 되어 왔다. 예를 들어, 그림 3c에서 보듯이, 닫혀져 있는

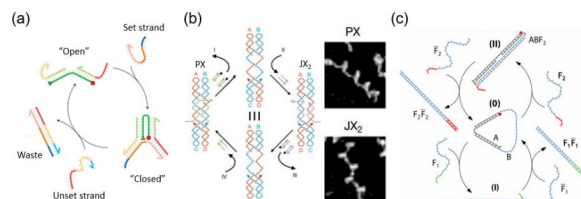


그림 2. (a) DNA tweezer 원리, (b) DNA tile 을 이용한 rotational switch, (c) A three-state switch(relaxed state (0), closed state (I), straightened state (II)).

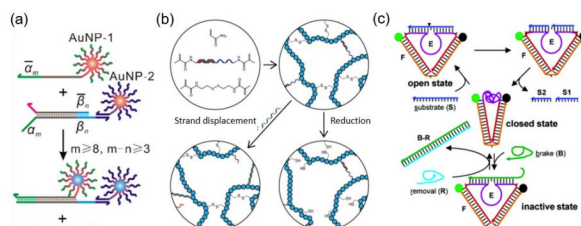


그림 3. (a) DNA 를 이용한 금 나노 입자의 침전 변화, (b) DNA 결합을 통한 하이드로겔의 강도 조절, (c) DNAzyme 을 이용한 자동적으로 작동하는 DNA 나노기계.

상태에서 연료(substrate)가 들어가게 되면 나노기계에 결합을 한 후(열린 상태), 연료가 절단이 되게 된다. 절단 된 후에는, 나노기계로부터 떨어지게 되고, 다시 닫힌 상태로 돌아가게 된다. 그 즉시, 주변에 절단되지 않은 연료가 있다면, 다시 결합을 한 후 절단을 하게 된다. 이러한 반복적인 상태 변화는 연료가 다 소진될 때까지 일어나게 된다. 또한 나노기계에 잘리지 않는 brake strand를 도입하여 자동으로 돌아가는 상태 변화를 멈추는 것도 보여 주었다.³²

2.2.2 DNA Walker & Transporter

DNA strand displacement 원리는 가역적인 상태 및 구조 변화 뿐만 아니라, DNA의 움직임을 조절하는 데에도 사용되어 왔다. 그 중에서도 특히, DNA walker라고 해서 특정 DNA로 이루어진 track 위를 한 걸음씩 움직이는 나노기계 가 대표적이다. 이 나노기계는 모터 단백질인 kinesin으로부터 영감을 받아서 고안된 것이라고 알려져 있으며, 초기에는 연료를 한번 넣어 줄 때마다, 한 발씩 움직이는 시스템으로 개발이 되었다. 그림 4a에서 보듯이, DNA walker가 두 가닥의 단일 DNA(A1과 A2)에 의해서 DNA로 이뤄진 track 위에 결합을 하게 된다. 그 후에, A1에 상보적인 D1을 넣음으로써, DNA walker의 한쪽 다리를 떨어뜨리게 된다. 떨어진 다리는, D2를 넣어줌으로써 옆에 있는 DNA에 결합을 하게 된다. 이런 식으로 한 발짝씩 옆으로 움직여 가게 된다.^{33,34}

최근에는, 자율적으로 DNA track 위를 걸어다니는 시스템으로 발전을 하게 된다(그림 4b). 특히, DNA origami 같이 프로그램된 track이 아닌, 마이크로 입자와 같은, 한 종류의 DNA가 고정화된 길 위를 돌아다니도록 고안한 DNA walker가 개발 되었다. 마이크로 입자위에 H1을 고정화 시켜서 track을 만들고, DNA walking을 확인하기 위해서, 연

료로 작용하는 H2에 형광을 달아서 반응을 보낸다. 여기서는, 2개의 다리가 달린 DNA walker를 사용하였고, 2개의 다리가 마이크로 입자에 미리 결합이 된 상태에서(primed particle) 형광 달린 H2를 넣어줌으로써, DNA walking을 시작하도록 하였다. 다리가 2개이므로, 한 쪽이 H2에 의해서 떨어지고, 떨어진 한 쪽 다리가 다시 근처에 있는 H1과 결합을 하고, 다른 한 쪽의 다리도 동시에 H2에 의해서 떨어지면서, 한발 한발 자동적으로 움직이게 된다. 또한, 하나의 마이크로 입자 위를 돌아다니다가, 더이상 결합을 할 H1이 없으면, DNA walker가 떨어져 나와, 아직 반응을 안한 마이크로 입자(unprimed particle)에 결합을 하여, 다시 walking을 시작한다.³⁵

또한, walker로서 뿐만 아니라, 물질을 전달할 수 있는 transporter로서의 역할도 확인이 되었다. Seeman 박사는 금 나노 입자를 다음 위치로 전달하는 것을 보여주었고, Choi 박사는 실리콘 와이어 위에서 quantum dot을 전달하는 것을 증명하였다.^{36,37}

2.2.3 DNA 회로

DNA의 열역학적 특성이 깊게 연구가 된 후(programmability와 versatility), DNA를 이용한, 분자 수준의 다양한 회로들이 개발이 되어 왔다. 일반적으로 회로라고 하면, 전기를 이용하는 실리콘 컴퓨터를 상상하게 되지만, 특정 algorithm을 수행하는 모든 하드웨어를 통칭한다고 할 수 있다. DNA의 경우, algorithm이 직접적으로 DNA 회로내에 내재되어 있고, 그 output은 DNA의 물리적인 변화를 통해 나타난다. 따라서, 소프트웨어와 하드웨어의 경계선이 불분명하기 때문에, matter computer라고도 불린다.

DNA 회로의 중요한 메카니즘은 합리적으로 프로그램이

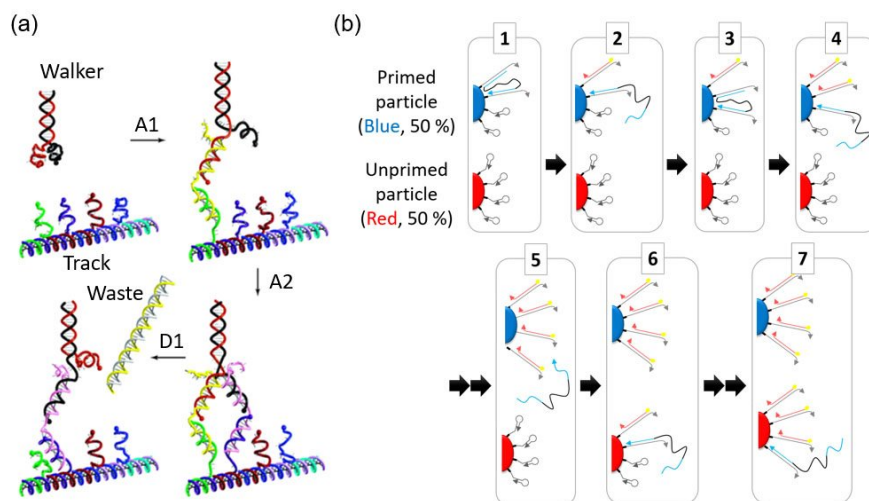


그림 4. (a) 순차적인 DNA walker, (b) 마이크로 입자 위에서 자동적으로 움직이는 DNA walker.

가능한, toe-hold mediated strand displacement 원리이며, 기본 원리는 앞선 그림 1a에서 보여진다. DNA 회로는 components와 settings에 따라서 나눌 수 있고, component는 온전히 DNA로만 이루어지거나 혹은 효소의 도움으로 algorithm을 수행하느냐에 따라 나뉘고, setting은 *in vitro* 혹은 *in vivo*에 따라서 나뉜다.

현재까지의 DNA 회로의 종류를 살펴보면, 신호를 바뀌게 하는 transducer, 신호를 증폭하는 amplifier, 다양한 신호를 인지하는 logic gates들(AND, OR 등등), 특정 신호의 임계값을 정해주는 thresholding 등 다양하게 연구가 되어 오고 있다. 이러한 개념들의 적용을 Winfree 박사는 사이언스 논문에서 잘 보여주었다.³⁸ 그림 5에서 보듯이, input DNA가 transducer 회로를 거치면서, 새로운 output DNA로 바뀌어져 나오고, input DNA가 fuel DNA에 의해서 계속해서 output을 만들어 낸다. 또한, input을 inactivation 시키는 thresholding DNA를 넣어주어서, 특정 양에 다다랐을 때, output이 activation되게 고안을 하였다. 게다가, AND와 OR 등의 한 종류의 input이 아닌, 다양한 종류의 input에 따라 output이 결정되는 multi-input 시스템도 가능하다는 것을 보여주었다. 그림 5d에서 보듯이, input X_1 과 X_2 의 갯수의 합이 threshold 값인 10 보다 크면, output이 만들어지는 것을 AND gate, input X_1 과 X_2 둘다, 10 보다 큰 값인 경우에, 어떤 한 input만 있어도 output이 만들어지는 OR gate라고 한다. 또한, 이러한 기본 개념들을 이용하여 tic-tac-toe 게임을 하고, 4-bit binary number의 square root를 계산하고, neural network computation을 모사할 수 있다.³⁸⁻⁴⁰

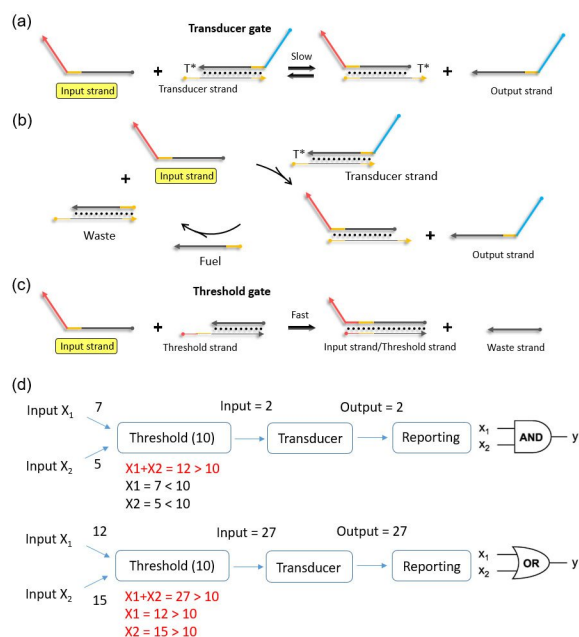


그림 5. (a) Transducer DNA gate, (b) Amplifier DNA gate, (c) Threshold DNA gate, (d) AND와 OR 회로.

대부분의 DNA 회로는 효소를 포함하지 않지만, 효소의 특정 기능들을 접목한 흥미로운 연구들이 발표된 바 있다. 예를 들어, Winfree 박사는 T7 RNA polymerase 효소를 이용하여 bistable switch를 만들었고, Rondelez 박사는 nicking enzyme, DNA polymerase와 exonuclease를 이용해서 oscillator를 만들었다.^{41,42} *In vitro*에서의 효소를 기반으로 한 DNA 회로가 시도가 되어 오고 있지만, 효소들의 복잡성에 의해서 진단 쪽으로의 응용에 어려움을 겪고 있고, 같은 이유로 *in vivo* DNA 회로는 세포 내부의 복잡성 때문에, 효소를 사용하지 않는 DNA 회로가 주로 적용이 되고 있다.

2.3 응용

DNA 나노기계에 대한 연구에 있어서, 항상 이슈가 되어 왔던 부분은 그 응용성에 있다. 과연 DNA 나노기계가 실질적으로 무엇을 할 수 있을 것인가?에 대해서 많은 연구자들이 고심해왔고, 바이오 센서와 약물 전달 및 치료로의 응용쪽으로 접근을 해가고 있다.

바이오센서로는 tweezer를 이용해서, 세포 내에 pH 변화를 모니터링 하는 방법이 개발되었고, DNA 회로를 이용해서 세포 내에 있는 miRNA를 AND/OR 게이트로 진단할 수 있게 되었으며, 인간 blood 세포들에 대한 identification도 DNA 회로를 통하여 가능하게 하였다(그림 6).⁴³⁻⁴⁵

약물 전달 및 치료로는, 약물을 싣고 있는 DNA 구조를 특정 물질에 반응하여, 구조가 열리는 DNA 나노기계를 만들어서, 조절이 가능한 약물 전달로의 응용을 보여 주었고, 또한, 다공성 나노 입자 내에 약물을 충전한 후, 입구를 DNA 구조로 막아 놔다가, pH에 의해서 열리는 시스템을 이용해서, 암세포 근처에서 pH에 따라 약물을 전달하는 시스템도

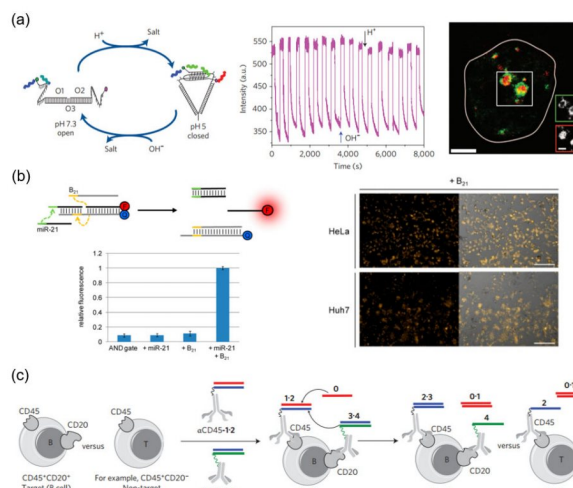


그림 6. (a) 세포 내에서 pH 변화를 모니터링하는 나노기계, (b) 두 종류의 miRNA를 AND gate를 이용해서 세포 내에서 진단하는 방법, (c) 특정한 blood 세포를 identification하는 DNA 회로.

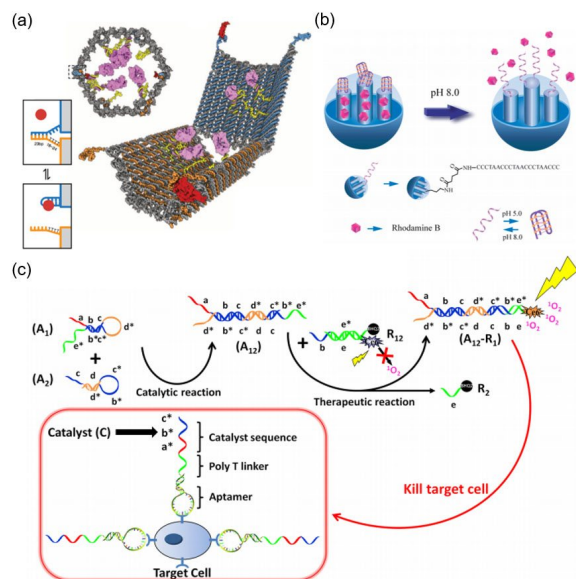


그림 7. (a) 특정 물질에 반응하여, 약물을 싣고 있는 DNA 구조가 열리는 나노기계, (b) pH에 따라서, 약물을 싣고 있는 다공성 입자의 표면이 열리고 닫히는 나노기계, (c) 특정 암세포 표면에, 특이적으로 photosensitizer 를 activation 시키는 DNA 나노기계.

가능하게 하였다.^{46,47} 또한, 세포 표면에서 Catalytic Hairpin Assembly(CHA) 반응을 보내어, 특정 암세포에 photosensitizer 를 활성화시켜서 치료하는 것도 가능하게 되었다(그림 7).⁴⁸

또한, 특정한 암세포에 대한 identification을 정확하게 하기 위해서 다양한 input에 대한 회로를 고안하여, 정확하게 identification을 하는 연구도 진행이 되었다. 이 연구는 세포 내에 있는 RNA를 input으로 사용하였다.⁴⁹

3. 결론 및 향후 방향

앞서 보았듯이, DNA의 기본적인 특징인 programmability 와 specificity를 이용해서, 많은 연구자들이 DNA 나노기계 에 대해서 연구를 해 오고 있다. 그 중에서도, DNA 구조의 변화, 움직임, computation을 효율적으로 이뤄내기 위해서 심도 있는 연구가 진행이 되고 있다. 초기에는 각각에 대해서, 독립적으로 접근을 해왔지만, 최근 들어 DNA 구조의 변화와 움직임을 특정한 computation을 통한 output의 한 형태로 구현해 보기 위해서 시도를 하고 있다. 이러한 시도들은, DNA 나노기계를 통한 질병 진단 및 치료를 목표로 하고 있다.

DNA computation은, 실리콘을 기반으로하는 컴퓨터와는 달리, wet condition에서 작동을 하며, 이러한 특성은 DNA computation이 bloodstream이나 세포 내에서 이뤄질 수 있다는 것을 의미한다. 또한, digital 뿐만 아니라 analog 회로도 가능하므로, bloodstream 및 세포 내의 특정 신호들의 변화를 모니터링하면서, 문제가 생겼을 시, 특정한

output(위험 신호 및 약물 방출)을 내보낼 수 가 있다. 그러나 아직은, DNA를 이용한 생체 내에서의 computation이 초기 단계이고, 이러한 computation을 통한, 특정 output을 내보내는 DNA 나노기계도 많이 시도가 되어 있지는 않다. 그리고, 실제로 생체 내에서 잘 작동하는 복잡한 DNA 나노기계를 만들기 위해서는, DNA 뿐만 아니라, 다양한 물질들과의 조합이 필요할 것이라고 생각한다(고분자, lipid, 빛에 반응하는 물질 등등). 따라서, 앞으로 활발한 multi-disciplinary 한 연구를 통하여, 생체 내에서 작동하는 특이적이고, 효율적인 DNA 나노기계를 만들려는 많은 노력이 필요하다고 본다.

참고 문헌

1. J. D. Watson and F. H. C. Crick, *Nature*, **171**, 737 (1953).
2. B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, F. C. Simmel, and J. L. Neumann, *Nature*, **406**, 605 (2000).
3. P. W. K. Rothmund, *Nature*, **440**, 297 (2006).
4. E. Benson, A. Mohammed, J. Gardell, S. Masich, E. Czeizler, P. Orponen, and B. Högborg, *Nature*, **523**, 441 (2015).
5. R. Iinuma, Y. Ke, R. Jungmann, T. Schlichthaerle, J. B. Woehrstein, and P. Yin, *Science*, 1250944 (2014).
6. Y. Ke, L. L. Ong, W. M. Shih, and P. Yin, *Science*, **338**, 1177 (2012).
7. F. Zhang, S. Jiang, S. Wu, Y. Li, C. Mao, Y. Liu, and H. Yan, *Nat. Nanotechnol.*, **10**, 779 (2015).
8. H. Chen, H. Zhang, J. Pan, T.-G. Cha, S. Li, J. Andréasson, and J. H. Choi, *ACS Nano*, **10**, 4989 (2016).
9. T. Gerling, K. F. Wagenbauer, A. M. Neuner, and H. Dietz, *Science*, **347**, 1446 (2015).
10. A. E. Marras, L. Zhou, H. -J. Su, and C. E. Castro, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **112**, 713 (2015).
11. J. P. Sadowski, C. R. Calvert, D. Y. Zhang, N. A. Pierce, and P. Yin, *ACS Nano*, **8**, 3251 (2014).
12. D. Y. Zhang, R. F. Hariadi, H. M. T. Choi, and E. Winfree, *Nat. Commun.*, **4**, 1965 (2013).
13. <https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleobase> (2017).
14. J. SantaLucia and D. Hicks, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **33**, 415 (2004).
15. A. V. Pinheiro, D. Han, W. M. Shih, and H. Yan, *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 763 (2011).
16. J. Bath and A. J. Turberfield, *Nat. Nanotechnol.*, **2**, 275 (2007).
17. H. Asanuma, T. Takarada, T. Yoshida, D. Tamaru, X. Liang, and M. Komiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2671 (2001).
18. H. Asanuma, X. Liang, H. Nishioka, D. Matsunaga, M. Liu, and M. Komiyama, *Nat. Protoc.*, **2**, 203 (2007).
19. B. H. Robinson and N. C. Seeman, *Biophys. J.*, **51**, 611 (1987).
20. I. G. Panyutin and P. Hsieh, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **91**, 2021 (1994).
21. L. P. Reynaldo, A. V. Vologodskii, B. P. Neri, and V. I. Lyamichev,

- J. Mol. Biol.*, **297**, 511 (2000).
22. Q. Li, G. Luan, Q. Guo, and J. Liang, *Nucleic Acids Res.*, **30**, e5 (2002).
 23. D. Y. Zhang and E. Winfree, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17303 (2009).
 24. I. Willner, B. Shlyahovsky, M. Zayats, and B. Willner, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1153 (2008).
 25. Y. Lu and J. Liu, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **17**, 580 (2006).
 26. H. Yan, X. Zhang, Z. Shen, and N.C. Seeman, *Nature*, **415**, 62 (2002).
 27. F. C. Simmel and B. Yurke, *Appl. Phys. Lett.*, **80**, 883 (2002).
 28. P. Hazarika, B. Ceyhan, and C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.*, **116**, 6631 (2004).
 29. D. C. Lin, B. Yurke, and N. A. Langrana, *J. Biomech. Eng.*, **126**, 104 (2004).
 30. G. Sicilia, C. Grainger-Boulton, N. Francini, J. P. Magnusson, A. O. Saeed, F. Fernández-Trillo, S. G. Spain, and C. Alexander, *Biomater. Sci.*, **2**, 203 (2014).
 31. D. Yao, B. Wang, S. Xiao, T. Song, F. Huang, and H. Liang, *Langmuir*, **31**, 7055 (2015).
 32. Y. Chen and C. Mao, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8626 (2004).
 33. J. -S. Shin and N. A. Pierce, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10834 (2004).
 34. T. Omabegho, R. Sha, and N.C. Seeman, *Science*, **324**, 67 (2009).
 35. C. Jung, P.B. Allen, and A.D. Ellington, *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 157 (2016).
 36. H. Gu, J. Chao, S.-J. Xiao, and N.C. Seeman, *Nature*, **465**, 202 (2010).
 37. T. -G. Cha, J. Pan, H. Chen, J. Salgado, X. Li, C. Mao, and J. H. Choi, *Nat. Nanotechnol.*, **9**, 39 (2014).
 38. L. Qian and E. Winfree, *Science*, **332**, 1196 (2011).
 39. M.N. Stojanovic and D. Stefanovic, *Nat. Biotechnol.*, **21**, 1069 (2003).
 40. L. Qian, E. Winfree, and J. Bruck, *Nature*, **475**, 368 (2011).
 41. J. Kim, K. S. White, and E. Winfree, *Mol. Syst. Biol.*, **2**, 68 (2006).
 42. K. Montagne, R. Plasson, Y. Sakai, T. Fujii, and Y. Rondelez, *Mol. Syst. Biol.*, **7**, 466 (2011).
 43. S. Modi, S. M. G. D. Goswami, G. D. Gupta, S. Mayor, and Y. Krishnan, *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 325 (2009).
 44. J. Hemphill and A. Deiters, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10512 (2013).
 45. M. Rudchenko, S. Taylor, P. Pallavi, A. Dechkovskaia, S. Khan, V. P. Butler Jr, S. Rudchenko, and M. N. Stojanovic, *Nat. Nanotechnol.*, **8**, 580 (2013).
 46. S. M. Douglas, I. Bachelet, and G. M. Church, *Science*, **335**, 831 (2012).
 47. C. Chen, F. Pu, Z. Huang, Z. Liu, J. Ren, and X. Qu, *Nucleic Acids Res.*, **39**, 1638 (2011).
 48. D. Han, G. Zhu, C. Wu, Z. Zhu, T. Chen, X. Zhang, and W. Tan, *ACS Nano*, **7**, 2312 (2013).
 49. Z. Xie, L. Wroblewska, L. Prochazka, R. Weiss, and Y. Benenson, *Science*, **333**, 1307 (2011).